

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	15-252	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Functional regulation of PI3K-associated signaling in the accumbens by binge alcohol drinking in male but not female mice. 雄性マウスの側坐核 PI3K 関連情報伝達の機能的調節は過度のアルコール摂取によって影響されるが雌性マウスでは影響を受けない		
<b>執筆者</b>		
Cozzoli DK, Kaufman MN, Nipper MA, Hashimoto JG, Wiren KM, Finn DA.		
<b>掲載誌</b>		
Neuropharmacology. 2016; 105:164-174. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.01.010.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
過量飲酒、グループ 1 代謝型グルタミン酸受容体、mTOR、ラパマイシン、側坐核、性差		26773198
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 過度のアルコール消費で、雄性マウスの側坐核(NAC)におけるグループ 1 代謝型グルタミン酸受容体(mGlu)とそれに関連した情報伝達カスケードでの変化が生じることはよく知られているが、しかし、雌性マウスや青年期マウスでの変化は検討されていない。mGlu は、Homer 足場タンパク質との相互作用を介して、PI3K や mTOR などの下流の情報伝達分子を制御している。本研究は、NAC の mGlu と PI3K 関連情報伝達の過量アルコール消費による変化で、性差ならびに年齢差があるかどうか検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性および雌性 C57BL/6J マウスの 8 週齢(成体マウス)と 4 週齢(青年期)を用いた。マウスの過量アルコール摂取は、計画的高用量アルコール消費法(SHAC)で行った[21 日間、5%v/v アルコールを 30 分間、3 日毎に摂取させる]。最終アルコール投与 24 時間後、脳組織を調製し、タンパク質レベルはウエスタンブロット法、mRNA は qRT-PCR 法で測定した。mTOR 阻害剤ラパマイシン(5~100 ng)は NAC へ脳室内投与した。</p> <p><b>結果:</b> 過度のアルコール摂取で、NAC のグループ 1 mGlu と下流の情報伝達分子種のタンパク質レベルおよび mRNA 発現での性差が見られた。一方、これらの変化で年齢差は認められなかった。過度のアルコール摂取は、雌性マウスの mGlu5 レベルのみを低下させたが、雄性マウスでは PI3K、mTOR、mTOR 下流の4E-結合タンパク質 1、p70リボソーム S6 キナーゼの低下が生じた。さらに、雄性マウスでは mGlu1、mGlu5、NMDA 受容体 NR2A サブユニット、Homer2 の遺伝子レベルが減少した。しかし、雌性マウスでは、これらの分子種の過度アルコール摂取による変化はなく、唯一、ホスホイノシチド依存性キナーゼ 1 での低下が観察された。これらの性差の機能的意義について、ラパマイシン脳室内投与による NAC の mTOR 阻害実験で検討した結果、ラパマイシンは雄性マウスの過度アルコール摂取を低下させたが、雌性マウスのアルコール摂取は影響されなかった。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、NAC での mTOR 情報伝達系は、雄性マウスでの過度アルコール摂取の維持に必須であること、過度飲酒は PI3K 下流情報伝達カスケード、特にグループ 1 mGlu に性差で異なる影響を及ぼすことを示している。また、これらの知見は、有効な治療標的の開発で性による違いを考慮すべきことを強調するものである。</p>		